

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002946

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-044089  
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

17.02.2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年    2 月 2 0 日  
Date of Application:

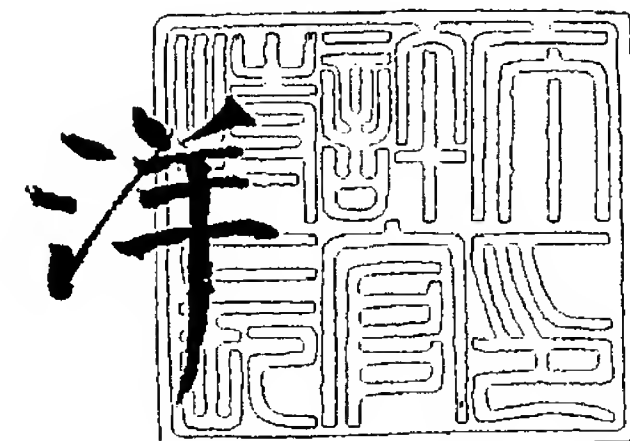
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 4 4 0 8 9  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 4 4 0 8 9 ]

出      願      人            山之内製薬株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    3 月 2 4 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 0000003370  
【提出日】 平成16年 2月20日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/155  
C07C279/22

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 阿久沢 忍

【発明者】  
【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内  
【氏名】 渡辺 俊博

【特許出願人】  
【識別番号】 000006677  
【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100089200  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 長井 省三  
【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】  
【識別番号】 100098501  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 森田 拓  
【電話番号】 03-5916-5111

【選任した代理人】  
【識別番号】 100109357  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 矢野 恵美子  
【電話番号】 03-5916-5111

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 005348  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬。

**【請求項 2】**

選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤が、a) 第一成分として5-HT<sub>2B</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>2B</sub>受容体拮抗化合物と、b) 第二成分として5-HT<sub>7</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>7</sub>受容体拮抗化合物を含有するものである、請求項 1 記載の片頭痛予防薬。

**【請求項 3】**

選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤が、5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体の両方に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗化合物を含有するものである、請求項 1 記載の片頭痛予防薬。

**【請求項 4】**

a) 第一製剤として5-HT<sub>2B</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>2B</sub>受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤、及び、b) 第二製剤として5-HT<sub>7</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>7</sub>受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤からなる組合せ物であって、該第一及び第二製剤は同時にもしくは別々に投与されるものである片頭痛予防用組合せ物。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 片頭痛予防薬

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は片頭痛の予防薬として有用な医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

片頭痛は周期的に起こる拍動性の頭痛であり、頭の片側又は両側に強い痛みが発生し数時間から3日間程度持続する疾患である。この片頭痛は次のような発症機序で病態が進行することが示唆されている。まず、5-HT（セロトニン）等の神経伝達物質の作用により硬膜血管がいったん収縮した後、再び拡張が起こり、この際CGRP等の血管作動性ペプチドや血漿蛋白を放出して炎症が進行し、頭痛への発症と繋がる。

片頭痛を標的とした医薬は、予防薬と治療薬に二分される。前者は発症前に予防的に連投することで、発作頻度を減らすことが目的であり、後者は発作発現後に服用し痛みを抑えることが目的である。特に予防薬としては、ロメリジン、フルナリジン等のCa拮抗剤、ピゾチフェン、メチセルジド等のセロトニン拮抗剤、プロプラノロール等の $\beta$ 遮断薬等が一部の国で臨床に用いられているが、いずれも多く副作用が報告されている。

上記の予防薬の中のセロトニン拮抗剤であるピゾチフェンに関しては、有効性が他剤と比較して高いものの、有効投与量で疲労感、眠気、めまい、体重増加などの副作用が見られることが問題となっている(J. Neurol. (1991) 238, S45-S52)。当該化合物は、5-HT受容体サブタイプいずれに対しても親和性を有し、かつ $\alpha_1$ 、 $M_1$ 及び $D_2$ 等の様々な受容体に対しても親和性が高いことが知られている。

5-HTはモノアミン神経伝達物質であり、5-HT受容体を介して様々な生理的作用を発現する。5-HT受容体は5-HT<sub>1</sub>から5-HT<sub>7</sub>の7つのファミリーに分類され、特に5-HT<sub>2</sub>受容体は5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>2C</sub>の三種類のサブタイプが知られている(Pharmacol. Rev. (1994) 46, 157-203)。片頭痛の発症についてはこの5-HTが深く関わっていることが示唆されている(Headache (1994) 34, 408-417)。さらに、5-HT受容体拮抗作用を有する薬剤が片頭痛の予防に有効である事が報告されている(Prog. Drug. Res. (1998) 51, 219-244)。

【0 0 0 3】

近年5-HT受容体サブタイプの薬理学的研究が進められてきた。例えば、5-HT<sub>2B</sub>受容体アンタゴニストはモルモットmCPP誘発硬膜血管外蛋白漏出を抑制すること(Cephalalgia (2003) 23, 117-123)、血管平滑筋上に局在する5-HT<sub>2B</sub>受容体はNO遊離を引き起こし、NOは三叉神経からのCGRPやサブスタンスP等の神経ペプチドの遊離を促進すること(J. Biol. Chem. (2000) 275, 9324-9331、Circ. Res. (1992) 70, 1313-1319)、更に、5-HT<sub>2B</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する化合物(RS-127445)が片頭痛の予防作用を有するとの報告が有る(非特許文献1)。

また、5-HT<sub>7</sub>受容体は三叉神経に存在し(Neurosci. Lett. (2001) 302, 9-12)、脳血管平滑筋において5-HTによる血管拡張に関与している(Eur. J. Pharmacol. (2002) 439, 1-11)、或いは硬膜血管外蛋白漏出促進作用に関与している(Regional Anesth. (1996) 21, 219-225)との報告がある。

一方、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>2B</sub>および5-HT<sub>7</sub>受容体は硬膜血管に存在することが知られている(FEBS Lett. (1995) 370, 215-221)。

【0 0 0 4】

既存の非選択的セロトニン拮抗剤である片頭痛予防薬を用いた、5-HT<sub>2A</sub>及び5-HT<sub>2C</sub>受容体への親和性と片頭痛の予防効果に相関性があることを示唆した報告(非特許文献2)や、5-HT<sub>1A</sub>～5-HT<sub>7</sub>の8種類のサブタイプへの親和性と片頭痛の予防効果との相関性を調べた結果、片頭痛の予防効果が見られる薬剤において5-HT<sub>7</sub>受容体への作用が認められるとの報告(非特許文献3)がある。しかしながら、これらの報告に用いられている試験化合物は他の受容体に対しても作用を有する非選択的な拮抗化合物であるため、片頭痛予防に関与するサブタイプを特定するには至っていない。



## 【0 0 0 5】

また、5-HT<sub>2B</sub>受容体選択的な拮抗化合物及び5-HT<sub>7</sub>受容体選択的な拮抗化合物を併用して、あるいは両作用を併有する化合物を用いて、尿失禁を治療する方法に係る特許が公開されている（特許文献1）。しかしながら当該特許には片頭痛に関する開示はない。

## 【0 0 0 6】

【非特許文献1】D・W・ボーンハウス著（D. W. Bonhaus）, 「クラスター・ヘッドイク・アンド・リレイテッド・コンディション（Cluster Headache and Related Conditions）」, 第9巻, （英国）, オックスフォード・ユニバーシティー・プレス（Oxford University Press）, 1999年, p. 278-286

【非特許文献2】カリン・シュムック（Karin Schmuck）, 他4名, 「ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス（European Journal of Neuroscience）」, （英国）, 1996年, 第8巻, p. 959-967

【非特許文献3】ホセ・A・テロン（Jose A. Terron）, 「プロシージャー・ウェスタン・ファーマコロジカル・ソサエティー（Procedure Western Pharmacological Society）」, （英国）, 1998年, 第41巻, p. 247-251

【特許文献1】米国特許第6440988号明細書

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0 0 0 7】

本発明の課題は、片頭痛の予防効果に優れ、既存の片頭痛予防薬にみられる副作用を低減させた片頭痛予防薬を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0 0 0 8】

本発明者等は、5-HT受容体サブタイプの拮抗剤と片頭痛の予防効果との関係につき鋭意検討した結果、広範なサブタイプの中でも特に5-HT<sub>2B</sub>受容体及び5-HT<sub>7</sub>受容体が重要であること、実際にそれらの選択的拮抗化合物を同時に使用した場合に、単独で用いた場合と比較して飛躍的な活性の増強効果を示すこと、更に、選択的な5-HT<sub>2B</sub>受容体及び5-HT<sub>7</sub>受容体阻害作用を併有する化合物を用いても同様の効果が確認できること、を知見して本発明を完成させた。即ち、本発明は、選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬に関する。

更に詳しくは、（1）選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤が、a）第一成分として5-HT<sub>2B</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>2B</sub>受容体拮抗化合物と、b）第二成分として5-HT<sub>7</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>7</sub>受容体拮抗化合物を含有するものである、片頭痛予防薬、及び、（2）選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤が、5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体の両方に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗化合物を含有するものである、片頭痛予防薬に関する。

また、a）第一製剤として5-HT<sub>2B</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>2B</sub>受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤、及び、b）第二製剤として5-HT<sub>7</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>7</sub>受容体拮抗化合物を有効成分とする製剤からなる組合せ物であって、該第一及び第二製剤は同時にもしくは別々に投与されるものである片頭痛予防用組合せ物をも包含する。

更に、本発明は、患者に有効量の選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤を投与すること、又は、有効量の5-HT<sub>2B</sub>選択的受容体拮抗剤と有効量の5-HT<sub>7</sub>選択的受容体拮抗剤を同時にもしくは別々に投与することの特徴とする片頭痛予防方法にも関する。

## 【発明の効果】

## 【0 0 0 9】

本発明の片頭痛予防薬は、5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体の機能を同時に阻害することにより優れた片頭痛の予防効果を発揮するものであり、また、既存薬に報告される5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体以外の受容体拮抗に起因する副作用が低減されることから、効果の優れる安全性の高い片頭痛予防薬として有用である。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0010】

以下、本発明について詳述する。

本明細書中、「片頭痛予防薬」とは、片頭痛患者と診断され定期的に片頭痛を発症する患者に対し処方される薬剤及び医薬組成物であり、発症頻度若しくは痛みの程度を減少させる為に発症前に投与されるものをいう。

「拮抗剤」とは作動薬と拮抗的に作用してその作用を減弱させる薬剤をいう。本発明において、「5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤」とは、作動薬であるセロトニンと拮抗的に作用して5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体の双方を介した作用を同時に減弱させる薬剤を意味し、両拮抗作用を併有する化合物を有効成分とする薬剤、及び、5-HT<sub>2B</sub>受容体拮抗作用を有する化合物と5-HT<sub>7</sub>受容体拮抗作用を有する化合物の両方を有効成分とする合剤を包含する。

「結合親和性」とは受容体の一部に結合することができる能力を意味し、この評価は、後記の試験例のようにin vitroの受容体結合試験によって算出されるK<sub>i</sub>値、場合により同じ条件下で行われた受容体結合試験におけるIC<sub>50</sub>値を比較することにより行う。なお、受容体の結合試験において、一定の濃度で十分な阻害作用を示さずIC<sub>50</sub>値を算出できない場合には、その化合物のIC<sub>50</sub>値を当該濃度以上とみなすことがある。

「5-HT<sub>2B</sub>受容体拮抗化合物」、「5-HT<sub>7</sub>受容体拮抗化合物」及び「5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体の二重拮抗化合物」として好ましくは、それぞれ選択的に結合する受容体への結合親和性を表すK<sub>i</sub>値が1  $\mu$ M以下、より好ましくは0.5  $\mu$ M以下、更に好ましくは、0.1  $\mu$ M以下、特に好ましくは、0.05  $\mu$ M以下である拮抗化合物である。

## 【0011】

ある受容体への結合親和性が他の受容体と比較して「選択的」であるとは、当該受容体への結合親和性が「他の受容体」への結合親和性と比較して高い事を意味する。本発明において「選択的」とは、当該受容体への結合親和性を示すK<sub>i</sub>値若しくはIC<sub>50</sub>値が、「他の受容体」に対する値と比較して10分の1以下である場合を指し、より好ましくはこの値が50分の1以下、更に好ましくは100分の1以下、より更に好ましくは500分の1以下、特に好ましくは1000分の1以下である。

ここに、「他の受容体」としては、既存の非選択的セロトニン拮抗剤において報告される他の受容体であって、殊に好ましくない作用に関与する受容体である。

従って、具体的な「5-HT<sub>2B</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>2B</sub>受容体拮抗化合物（以下、5-HT<sub>2B</sub>選択的拮抗化合物と略記する）」としては、 $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>及びD<sub>2</sub>受容体に対して選択的な化合物であり、好ましくは $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>6</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体に、より好ましくは $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2c</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>6</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体に対して選択的な化合物である。

「5-HT<sub>7</sub>受容体に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>7</sub>受容体拮抗化合物（以下、5-HT<sub>7</sub>選択的拮抗化合物と略記する）」としては、 $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>及びD<sub>2</sub>受容体に対して選択的な化合物であり、好ましくは $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>及び5-HT<sub>6</sub>受容体に、より好ましくは $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2c</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>及び5-HT<sub>6</sub>受容体に対して選択的な化合物である。

「5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体への両方に選択的な結合親和性を有する5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体の二重拮抗化合物（以下、5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>選択的二重拮抗化合物と略記する）」としては、 $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>及びD<sub>2</sub>受容体に対して選択的な化合物であり、好ましくは $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>及び5-HT<sub>6</sub>受容体、より好ましくは $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2c</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>及び5-HT<sub>6</sub>受容体に対して選択的な化合物である。

また、本発明の「選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤」としては、 $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>及びD<sub>2</sub>受容体、好ましくは $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>及び5-HT<sub>6</sub>受容体、より好ましくは $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2c</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>及び5-HT<sub>6</sub>受容体に対して、5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体に対する結合親和性（K<sub>i</sub>値若しくはIC<sub>50</sub>



値)が、10分の1以下、より好ましくは50分の1以下、更に好ましくは100分の1以下、より更に好ましくは500分の1以下、特に好ましくは1000分の1以下である、5-HT<sub>2B</sub>選択的拮抗化合物と5-HT<sub>7</sub>選択的拮抗化合物の合剤若しくは5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>選択的二重拮抗化合物を有効成分とする5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤である。

#### 【0012】

本発明における「5-HT<sub>2B</sub>選択的拮抗化合物」としては、例えば、既知の5-HT<sub>2B</sub>選択的拮抗化合物である、RS-127445(British Journal of Pharmacology (1999) 127, 1075-1082)、LY-266097 (J. Serotonin Res. (1996) 3, 131)、SB-200646 (J. Med. Chem. (1993) 36, 1104)、SB-204741 (J. Med. Chem. (1995) 38, 855)、SB-206553 (J. Med. Chem. (1996) 39, 2773)、SB-221284 (9th RSC-SCI Medicinal Chemistry Symposium (1997) P1 (Poster), 7 Sep) 等が挙げられるが、5-HT<sub>2B</sub>受容体選択的である化合物であればこの限りではない。

また、「5-HT<sub>7</sub>選択的拮抗化合物」としては、例えば、DR-4004 (J. Med. Chem. (1999) 42, 533)、SB-269970 (J. Med. Chem. (2000) 43, 342-345) 等が挙げられ、同様に5-HT<sub>7</sub>受容体選択的である化合物であればこの限りではない。

#### 【0013】

本発明の「片頭痛予防用組合せ物」において、「組合せ物」とは、それぞれの成分が独立した製剤であって、併用療法に用いることができるものを意味し、それぞれを組合せて包装したもの(例えばキット等の形態)、又は併用投与用にそれぞれが独立して販売されるものであってもよい。ここに、「同時に」とは、第一製剤と第二製剤を一緒に投与することを意味し、「別々に」とは、第一製剤と第二製剤を同一若しくは異なる投与経路で、同一若しくは異なる投与頻度若しくは投与間隔で、別々に投与することを意味する。好ましくは、各製剤のバイオアベイラビリティ、安定性等を考慮し、それぞれの製剤に適した製剤処方、投与経路、投与頻度等の投与条件下にて、同時に若しくは別々に投与される。第一製剤及び第二製剤の有効成分の持続時間が同程度である場合には、これらを同時に、又は前後1時間以内に投与することが好ましい。同時に投与する場合には、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与してもよい。

キットとしては、5-HT<sub>2B</sub>選択的拮抗化合物を含有する第一製剤と5-HT<sub>7</sub>選択的拮抗化合物を含有する第二製剤を含み、所望によりプラセボ剤等のそれぞれの投与時期に合わせた投与を容易にする追加的な製剤や表示部材を含んでいてもよい包装品が挙げられる。

#### 【0014】

本発明における選択的な5-HT<sub>2B</sub>及び5-HT<sub>7</sub>受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬、並びに、本発明の組合せ物を構成する前記第一製剤若しくは第二製剤は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等の外用剤、坐剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

#### 【0015】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を包含し、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノール等を用いることができる。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤



のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を包含する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

#### 【0016】

本発明の片頭痛予防薬が、第一成分の「5-HT<sub>2B</sub> 選択的拮抗化合物」及び第二成分の「5-HT<sub>7</sub> 選択的拮抗化合物」を含有してなる拮抗剤の場合、各々の化合物の配合量は、各々単剤として処方した場合の臨床有効量の範囲において、患者個々の症状に応じて適宜決定される。

また、本発明の片頭痛予防薬が、5-HT<sub>2B</sub> 及び5-HT<sub>7</sub> 選択的二重拮抗化合物を含有してなる拮抗剤である場合は、その1日の投与量は、通常、経口投与の場合、体重当たり約0.001から50 mg/kg、好ましくは0.01～30 mg/kg、更に好ましくは、0.05～10 mg/kgが、静脈投与される場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から10 mg/kg、好ましくは0.001～1.0 mg/kgがそれぞれ適当であり、これを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

本発明の組合せ物を構成する前記第一製剤若しくは第二製剤における各々の有効成分である化合物の投与量は、各々単剤として処方した場合の臨床有効量の範囲において、患者個々の症状に応じて適宜決定される。

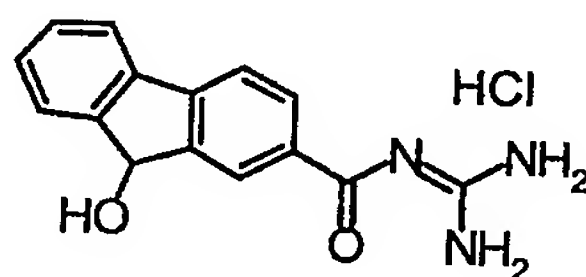
#### 【実施例】

##### 【0017】

以下、実施例により、本発明の片頭痛予防薬を説明する。なお、後記実施例1にて用いた、化合物の製法を製造例に、また、受容体親和性の試験結果を参考例に示す。

##### 製造例1

##### 【化1】



- (i) 9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボン酸3.35 gのジメチルホルムアミド (DMF) 60 ml溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール 2.67 gを加え、室温にて2.25時間攪拌した。この溶液をグアニジン 塩酸塩7.16 gのDMF 20 ml溶液に水素化ナトリウム3.00 gを加え、室温にて1.5時間攪拌した溶液に氷冷下にて加え、室温にて1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、水、酢酸エチルを加え、析出した固体をメタノールで洗浄することにより、N-(ジアミノメチレン)-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド3.00 gを黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.42 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 8.28 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 8.31 (1H, s).; FAB-MASS: 266 (M+H)<sup>+</sup>
- (ii) N-(ジアミノメチレン)-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド400 mgのメタノール溶液10 mlに、水素化ホウ素ナトリウム110 mgを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルム、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をエタノール30 mlに溶解し、4M塩化水素-酢酸エチル溶液0.2 mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。生じた固体を濾取し、N-(ジアミノメチレン)-9-ヒドロキシ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド塩酸塩380 mgを白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.59 (1H, s), 6.

07 (1H, brs), 7.40-7.49 (2H, m), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz), 7.93-2.95 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.23-8.28 (2H, m), 8.55 (2H, brs), 8.70 (2H, brs), 11.87 (1H, s).; FAB-MASS: 268 (M+H)<sup>+</sup>

#### 製造例 2

2-Amino-4-(4-fluoronaphth-1-yl)-6-isopropylpyrimidine (以下RS-127445と略記する) を国際公開第97/44326号公報記載の方法により、また(R)-3-(2-(2-(4-Methylpiperidin-1-yl)ethyl)pyrrolidine-1-sulfonyl)phenol (以下SB-269970と略記する) を国際公開第97/48681号公報記載の方法により、それぞれ製造した。

#### 【0018】

#### 参考例 1 5-HT<sub>2B</sub> 受容体結合実験

##### (i) 膜標品調製

培養したヒト5-HT<sub>2B</sub>受容体発現HEK293-EBNA細胞をPBS(-)で洗浄した。PBS(-)存在下スクレーパーで細胞を剥がし、遠心処理 (1,000 rpm, 10 min, 4 °C) により細胞を回収した。5 mM Tris-HCl (pH 7.4) 緩衝液存在下Polytron (PTA 10-TS) でホモジナイズし、遠心処理 (40,000 x g, 10 min, 4 °C) した。50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 緩衝液存在下ホモジナイザーで懸濁させた。遠心処理 (40,000 x g, 10 min, 4 °C) を行い、50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中に懸濁し、-80 °C で保存した。

##### (ii) 受容体結合実験

50 mM Tris-HCl, 4 mM CaCl<sub>2</sub> (pH 7.4) 緩衝液、ヒト5-HT<sub>2B</sub>受容体発現HEK293-EBNA 細胞膜標品、ラジオリガンド [<sup>3</sup>H]Mesulergine (3.1 TBq/mmol;) を含む総量500 μl を25 °C で1時間インキュベーションした。化合物は100% DMSOに溶解し、各濃度に希釈した。非特異的結合は、1 μM ritanserin存在下での結合量とし、全結合量から、非特異的結合量を差し引いたものを特異的結合量とした。50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 4 mLを加えて、GF/B グラスフィルターで減圧濾過し、フィルターを同じ緩衝液で洗浄 (4 mL x 3) した。グラスフィルターを5 mLの液体シンチレータ (Aquasol-2) に浸し、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。受容体結合を50%阻害する化合物濃度、IC<sub>50</sub>値は、SAS (ver. 6.11) を用いて非線形回帰分析により求め、受容体に対する親和性を表すK<sub>i</sub>値は、Cheng & Prusoffの式;  $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / [K_d])$  ([L]: リガンド濃度、[K<sub>d</sub>]: 解離定数) を用いて算出した。

製造例 1 の化合物は1.8 nMのK<sub>i</sub>値を示した。

#### 【0019】

#### 参考例 2 5-HT<sub>7</sub> 受容体結合実験

##### (i) 膜標品調製

培養したヒト5-HT<sub>7</sub>受容体発現CHO細胞をPBS(-)で洗浄した。PBS(-)存在下スクレーパーで細胞を剥がし、遠心処理 (1,000 rpm, 10 min, 4 °C) により細胞を回収した。5 mM Tris-HCl (pH 7.4) 緩衝液存在下Polytron (PTA 10-TS) でホモジナイズし、遠心処理 (40,000 x g, 10 min, 4 °C) した。50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 緩衝液存在下ホモジナイザーで懸濁させた。遠心処理 (40,000 x g, 10 min, 4 °C) を行い、50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中に懸濁し、-80 °C で保存した。

##### (ii) 受容体結合実験

50 mM Tris-HCl, 4 mM CaCl<sub>2</sub> (pH 7.4) 緩衝液、ヒト5-HT<sub>7</sub>受容体発現CHO 細胞膜標品、ラジオリガンド [<sup>3</sup>H]5-HT (3.40 TBq/mmol) を含む総量500 μl を25 °C で1時間インキュベーションした。化合物は100% DMSOに溶解し、各濃度に希釈した。非特異的結合は、10 μM metergoline存在下での結合量とし、全結合量から、非特異的結合量を差し引いたものを特異的結合量とした。50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 4 mLを加えて、GF/B グラスフィルターで減圧濾過し、フィルターを同じ緩衝液で洗浄 (4 mL x 3) した。グラスフィルターを5 mLの液体シンチレータ (Aquasol-2) に浸し、液体シンチレーションカウンターで放射エネルギーを測定した。受容体結合を50%阻害する化合物濃度、IC<sub>50</sub>値は、SAS (ver. 6.11) を用いて非線形回帰分析により求め、受容体に対する親和性を表すK<sub>i</sub>値は、Cheng & Prusoffの式;  $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / [K_d])$  ([L]: リガンド濃度、[K<sub>d</sub>]: 解離定数) を用いて算

出した。

製造例 1 の化合物は 17.6 nM の  $K_i$  値を示した。

#### 【0020】

参考例 3 他の受容体に対する親和性

製造例 1 の化合物の 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>6</sub>、 $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> 受容体への親和性を、公知の手法 (Journal of Neurochemistry (1986) 47, 529-540; Molecular Pharmacology (1982) 21, 301-314; European Journal of Pharmacology (1985) 106, 539-546; Journal of Pharmacology Experimental Therapy (1992) 263, 1127-1132; British Journal of Pharmacology (1993) 109, 618-624; Molecular Pharmacology (1993) 43, 320-327; Molecular Pharmacology (1989) 35, 324-330; Cellular Molecular Neurobiology (1988) 8, 181-191; European Journal of Pharmacology (1988) 173, 177-182) を用いて確認した。その結果、製造例 1 の化合物の IC<sub>50</sub> 値は 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>6</sub>、 $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> の各受容体について全て 1  $\mu$ M 以上であった。

以上の結果より、製造例 1 の化合物は 5-HT<sub>2B</sub> 及び 5-HT<sub>7</sub> 受容体の両方に選択的な結合親和性を有する 5-HT<sub>2B</sub> 及び 5-HT<sub>7</sub> 受容体二重拮抗化合物であった。

また、前記製造例 2 に記載した RS-127445 及び SB-269970 の各受容体への親和性は公知であり、RS-127445 に関しては、例えば British Journal of Pharmacology (1999) 127, 1075-1082 より、当該化合物の 5-HT<sub>2B</sub> 受容体への  $pK_i$  は 9.5 であり、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>6</sub>、5-HT<sub>7</sub>、 $\alpha_1$ 、M<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> 受容体等に対して 1000 倍以上 5-HT<sub>2B</sub> 受容体選択的であることが報告されている。また、SB-269970 に関しては、例えば J. Med. Chem. (2000) 43, 342-345 により、当該化合物の 5-HT<sub>2B</sub> 受容体への  $pK_i$  は 8.9 であり、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>6</sub>、 $\alpha_1$ 、及び D<sub>2</sub> 受容体等に対して 250 倍以上 5-HT<sub>7</sub> 受容体選択的であることが報告されている。

#### 【0021】

実施例 1 モルモット片頭痛モデルにおける予防効果

片頭痛発症において、5-HT により硬膜血管から漏出する炎症性蛋白が関与することが示唆されている。本試験系は、被験化合物の存在下にこの漏出蛋白量を測定することにより、片頭痛の予防効果を評価したものであり、Rachel A. Spokes, Vicki C. Middlefell, European Journal of Pharmacology (1995) 281, 75-79 記載の手法を一部改変して実施した。

ハートレー雄性モルモット (250-350g) にウレタン (1.5g/kg) を腹腔内投与 (i.p.) し、麻酔した。伏在静脈に簡易カニューレを施し、蛍光蛋白 (FITC-BSA) 50 mg/kg を静脈内投与 (i.v.) し、5 分後に生理食塩水あるいは 5-HT 1  $\mu$ M を静脈内投与した。15 分後に生理食塩水で環流を行い、血液を洗い流した。RS-127445、SB-269970 及び製造例 1 の化合物は、それぞれ蛍光蛋白投与 30 分前に腹腔内投与した。頭蓋を取り外し、硬膜を取り出しエッペンチューブ中 pH11 の生理食塩水存在下で 37°C で 16 時間インキュベーションした。遠心操作し、上清をプレートに分注した。蛍光プレートリーダー (励起波長 485nm, 吸収波長 530nm) にて蛍光強度を測定した。硬膜重量を量り、硬膜蛋白 mg あたりの蛍光強度を算定した。

#### 【0022】

各化合物の投与時及び非投与時において測定した蛍光強度の値を図 1 ~ 図 3 に示す。いずれも横軸は化合物の投与量を、縦軸は硬膜血管 1mg あたりの蛍光強度を示す。コントロールとは 5-HT 非添加時の蛍光強度、すなわち基準値を示す。

図 1 に示すように、5-HT<sub>2B</sub> 選択的拮抗化合物である RS-127445 は 3mg/kg で漏出蛋白量の減少作用を示したものの、3mg/kg から 10mg/kg に投与量を増加しても標準値まで下げる事は無かった。

また、図 2 に示すように、5-HT<sub>7</sub> 選択的拮抗化合物である SB-269970 も 10mg/kg から作用を示したが、これを 30mg/kg に投与量を増加しても漏出蛋白量を標準値まで下げる事は無かった。



一方、図 3 に示すように、RS-127445 及び SB-269970 の両化合物を同時に投与した場合、相乗的な効果が得られることが分った。すなわち、図 1 及び図 2 に示されるように、本モデルにおいて両化合物が最大の薬効を示す最低量は、RS-127445 については 3mg/kg、SB-269970 については 10mg/kg であることが示されたが、同じ投与量で両化合物を同時に投与した場合、漏出蛋白量は標準値まではほぼ完全に抑制されることが明らかとなった。

この効果は選択的に 5-HT<sub>2B</sub> 受容体拮抗作用と 5-HT<sub>7</sub> 受容体拮抗作用を併有する製造例 1 の化合物を用いても同様であり、図 4 に示すように 3mg/kg の投与量で漏出蛋白量がほぼ完全に抑制された。

以上の結果より、本発明片頭痛治療薬は 5-HT<sub>2B</sub> 受容体拮抗作用又は 5-HT<sub>7</sub> 受容体拮抗作用を併せ持つことにより、一方の選択的受容体拮抗剤と比較して優れた片頭痛予防効果を達成するものであることが示された。

【図面の簡単な説明】

【0 0 2 3】

【図 1】 実施例 1 のモルモット片頭痛モデルにおいて、RS-127445 投与時の蛋白漏出量を測定した結果を示すグラフである。統計的検定はダネット法により行い、\*は有意水準 5%、\*\*は 1%を示す。

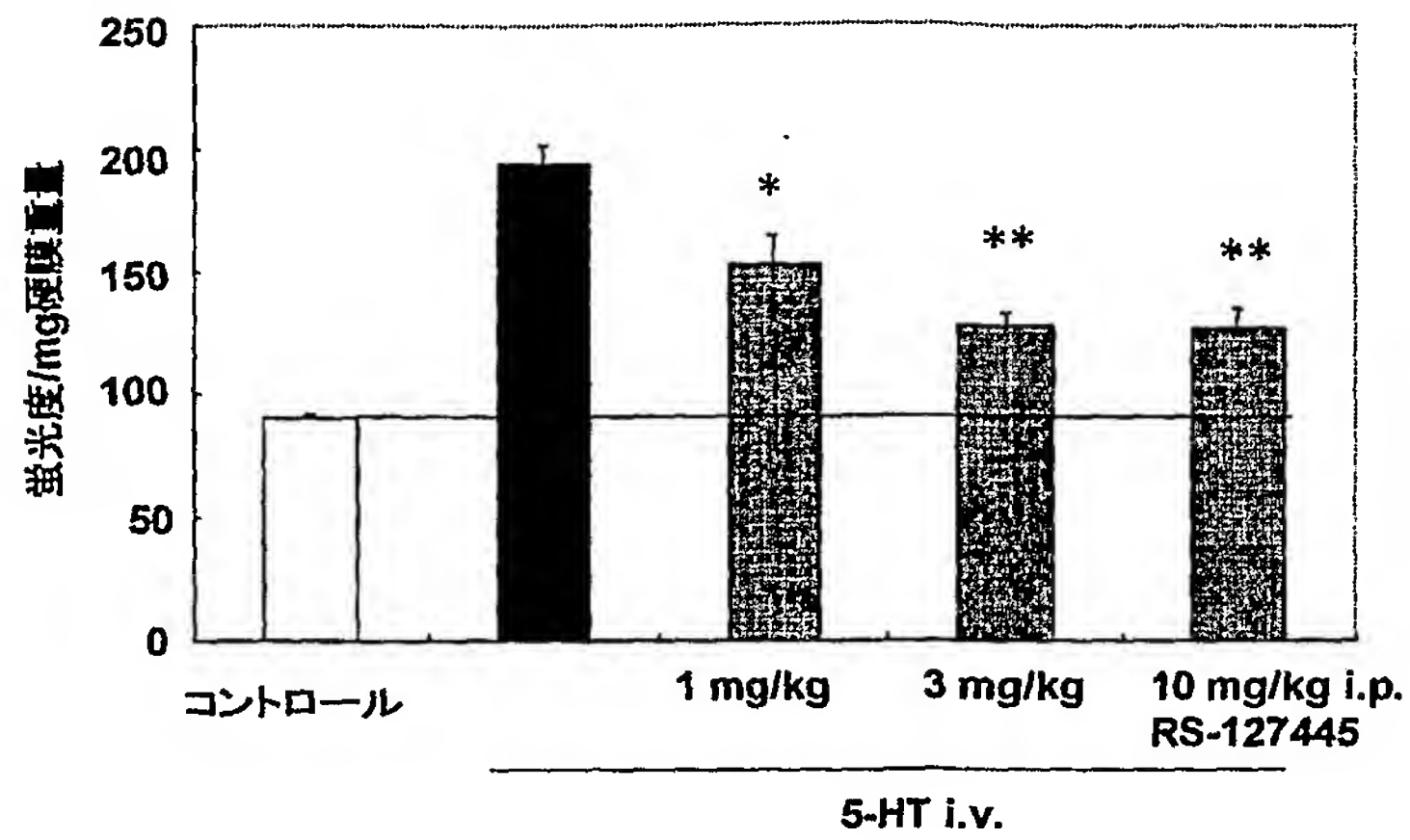
【図 2】 実施例 1 のモルモット片頭痛モデルにおいて、SB-269970 投与時の蛋白漏出量を測定した結果を示すグラフである。統計的検定はダネット法により行い、\*\*は有意水準 1%を示す。

【図 3】 実施例 1 のモルモット片頭痛モデルにおいて、RS-127445 及び SB-269970 同時投与時の蛋白漏出量を測定した結果を示すグラフである。統計的検定は T 検定により行い、\*は有意水準 5%を示す。

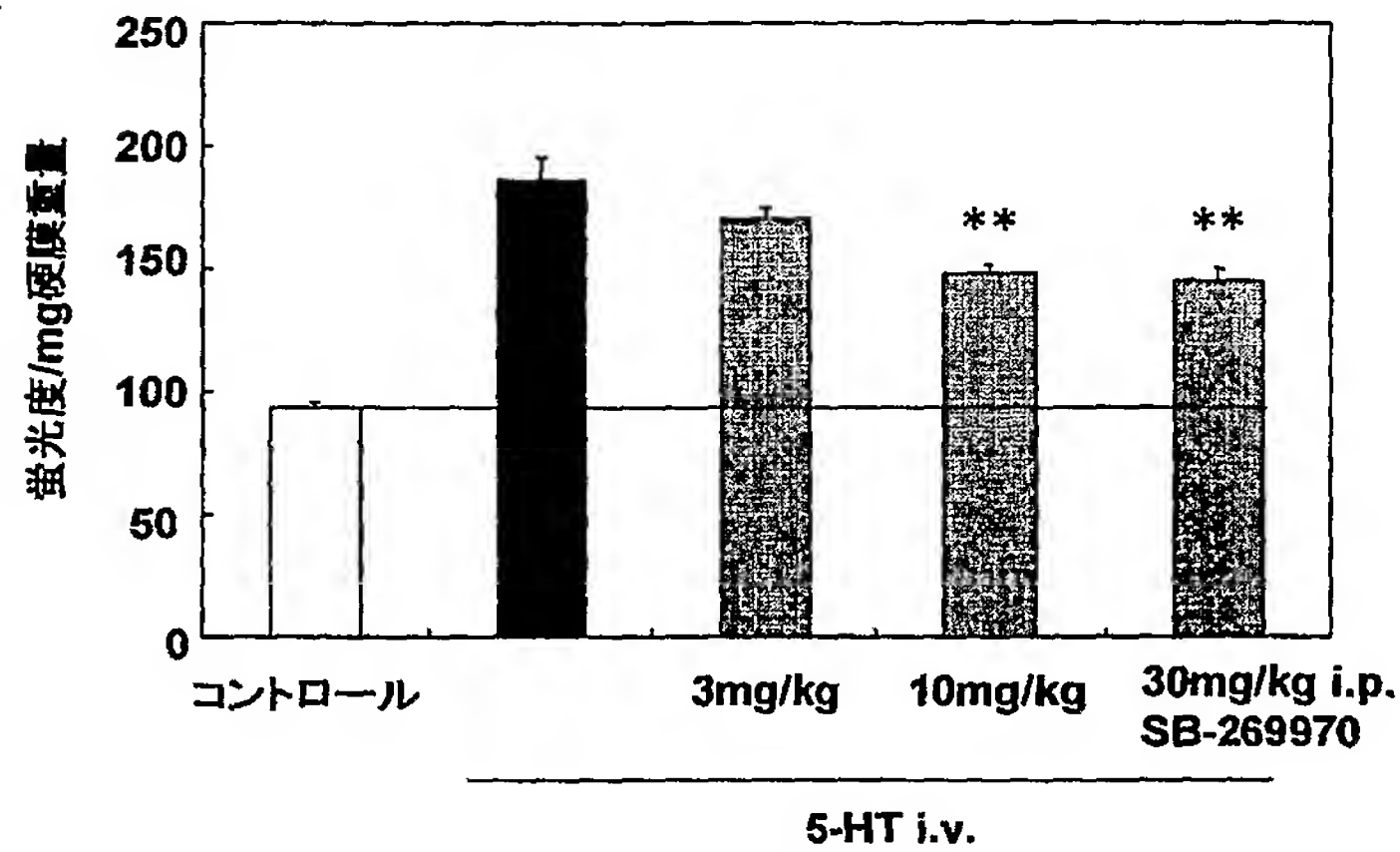
【図 4】 実施例 1 のモルモット片頭痛モデルにおいて、製造例 1 の化合物投与時の蛋白漏出量を測定した結果を示すグラフである。統計的検定は T 検定により行い、\*は有意水準 5%を示す。



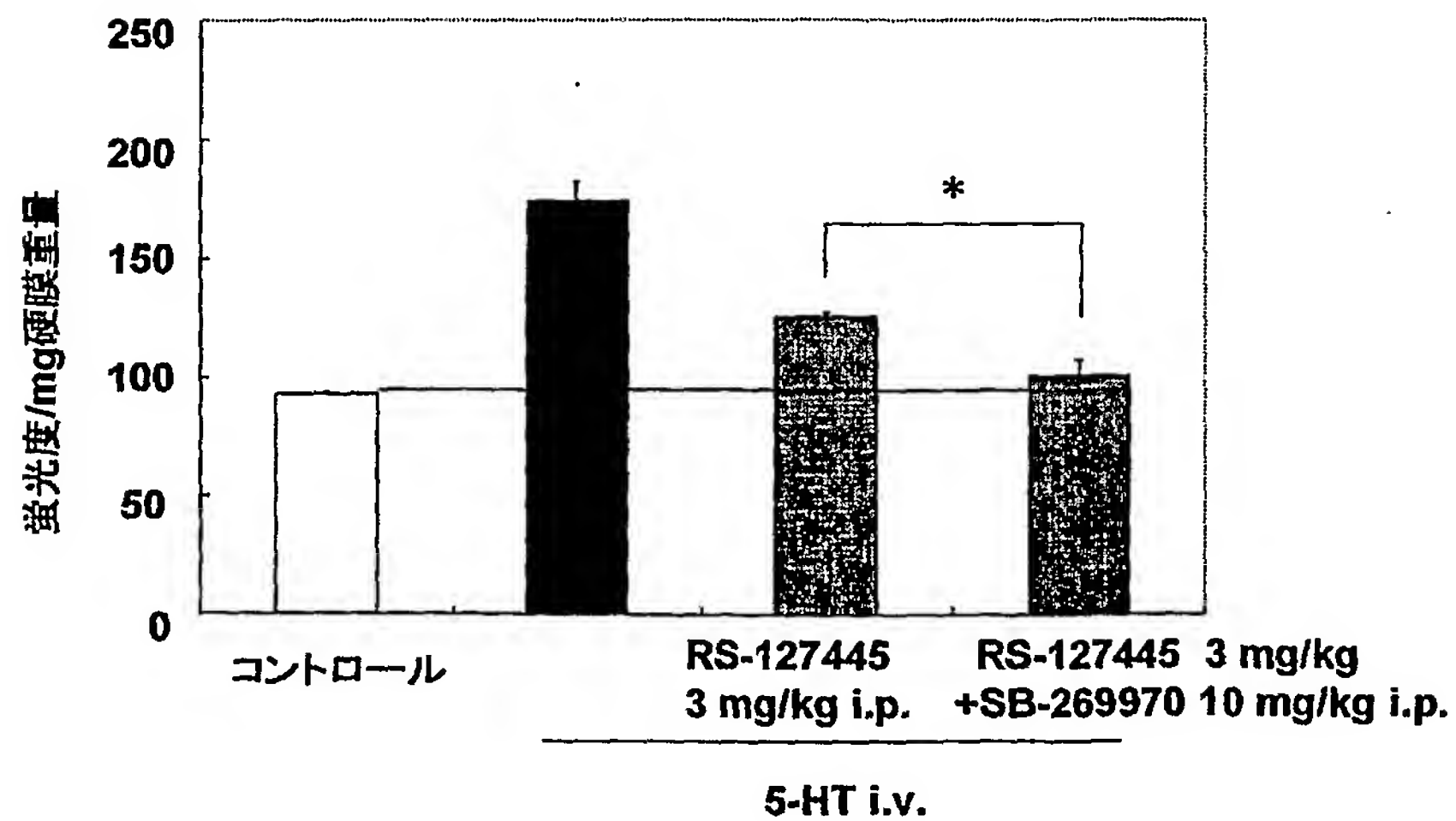
【書類名】 図面  
【図 1】



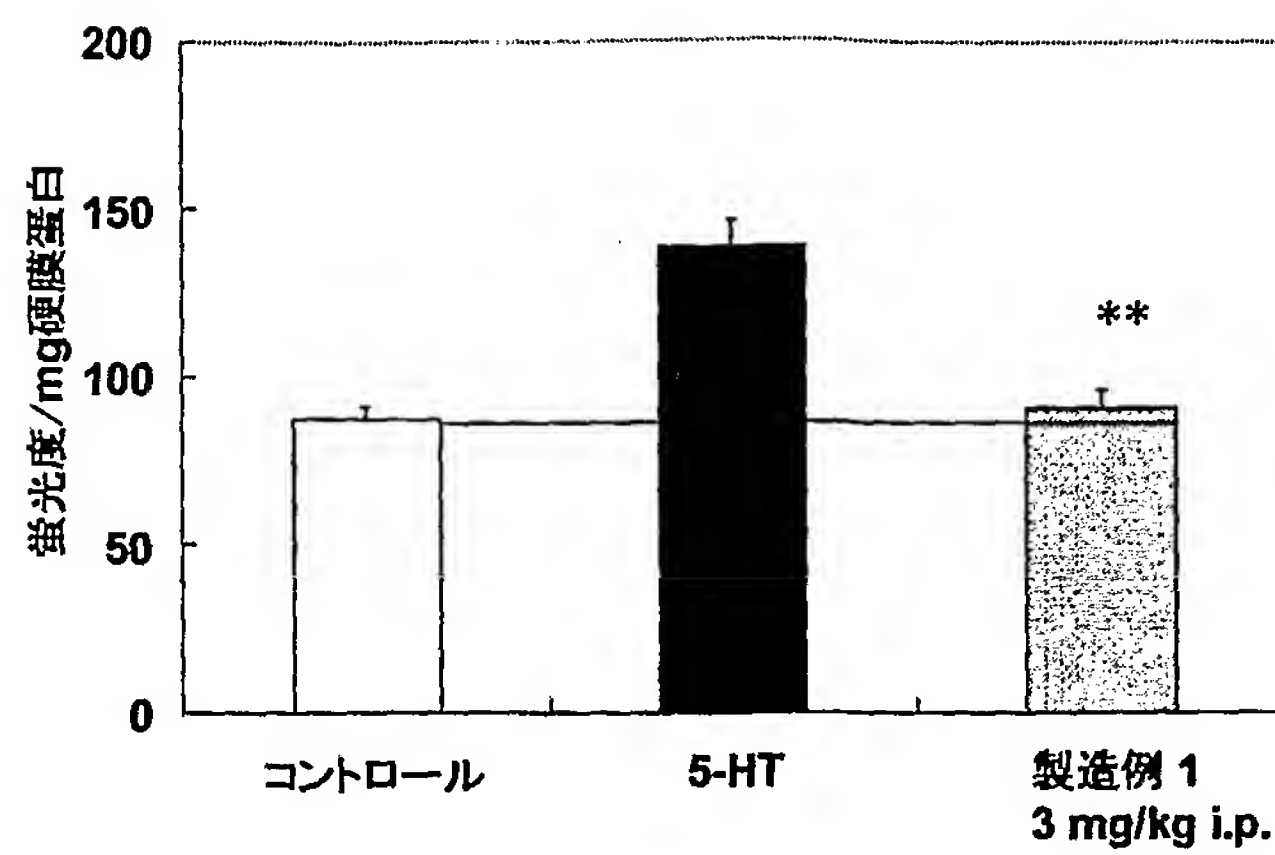
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 片頭痛の予防効果に優れ、既存の片頭痛予防薬の副作用を低減させた片頭痛予防薬を提供すること。

【解決手段】 5-HT<sub>2B</sub> 及び 5-HT<sub>7</sub> 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT<sub>2B</sub> 及び 5-HT<sub>7</sub> 受容体二重拮抗剤を有効成分とする片頭痛予防薬。

【効果】 これらの片頭痛予防薬は 5-HT<sub>2B</sub> 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT<sub>2B</sub> 受容体拮抗剤、又は 5-HT<sub>7</sub> 受容体に選択的な結合親和性を有する 5-HT<sub>2B</sub> 受容体拮抗化合物を、各々単独で用いた場合と比較して良好な薬理作用を示した。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 4 4 0 8 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 6 7 7 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 1 0 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号
氏 名	山之内製薬株式会社